

No active trail

DELPHION**Select OR****Stop Track****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION****Log On** **Work Files** **Saved Searches**

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

Derwent Record

✉ Email this to

View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#)

Derwent Title: **Dispenser or applicator forming localized deposits of biological solutions, comprises flat silicon lever including a central body and pointed tip with slit or groove**

Original Title: ☒ **FR2839662A1: DISPOSITIF DE DEPOT LOCALISE D'AU MOINS UNE SOLUTION BIOLOGIQUE**

Assignee: **CENT NAT RECH SCI** Standard company
Other publications from [CENT NAT RECH SCI \(CNRS\)...](#)
CNRS CENT NAT RECH SCI Standard company
Other publications from [CNRS CENT NAT RECH SCI \(CNRS\)...](#)

Inventor: **BELAUBRE P; BELIER B; BERGAUD C; DELAUBRE P; GUIARDEL M; POURCIEL J; POURCIEL J B;**

Accession/Update: **2004-216549 / 200568**

IPC Code: **B01L 3/00 ; B01L 3/02 ; G01N 35/10 ; B01L 3/18 ; B25J 7/00 ; B81B 1/00 ; B81B 3/00 ; B81C 1/00 ; G01N 27/04 ;**

Derwent Classes: **B04; D16; P62; Q68; S02; S03;**

Manual Codes: **B05-B02C**(Si, Se, Te, B inorganic, inert gases) , **B11-C03** (Dispensers) , **D05-H02**(Culture apparatus) , **S02-C04**(Dispensers) , **S03-E14A1**(Investigation methods for drugs, medicines, pharmaceuticals) , **S03-E14H**(Investigation methods for biological material)

Derwent Abstract: (**FR2839662A**) **Novelty** - Dispenser or applicator forming localized deposits of biological solutions, comprises a flat lever (1) in silicon, with a central body and a pointed (3) tip region (2) in which a slit or groove (5) is formed.

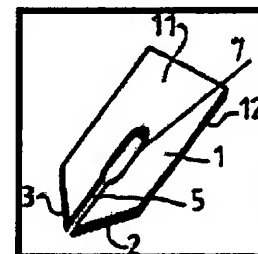
Detailed Description - Dispenser or applicator forming localized deposits of biological solutions, comprises a flat lever (1) in silicon, with a central body and a pointed (3) tip region (2) in which a slit or groove (5) is formed. The slit or groove extends from the tip to a reservoir formed in the central body. This is an open- or closed cavity originating at a main surface of the central body. It is a continuous opening between the main opposite surfaces (11, 12) of the central body. Variations of the basic design are proposed. Typical microcircuit fabrication technologies are employed.

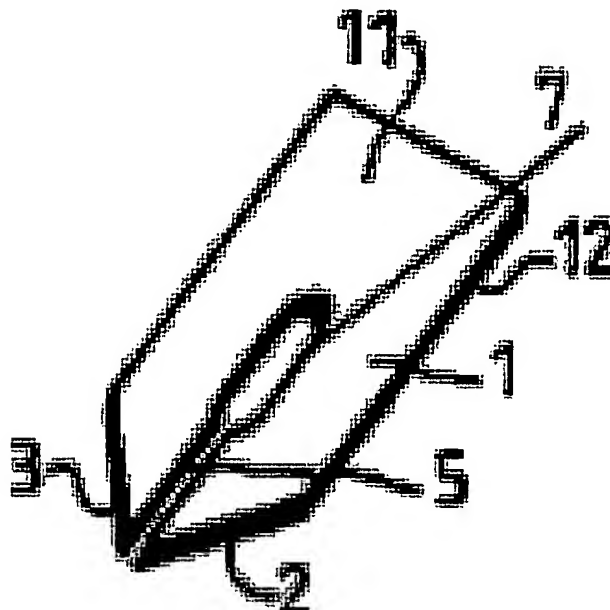
An **INDEPENDENT CLAIM** is included for the method of fabrication.

Use - A dispenser forming localized deposits of biological solutions. Applications include bio-medical and pharmaceutical analysis, testing and screening.

Advantage - Earlier comparable devices of the non-contact and contacting type are known, but have lower precision and some are complex. Examples include hollow needles or pin and needle devices. The new dispenser loosely resembles the shape of a nib or dip pen. Related antecedents are cited in the literature. The new design offers increased precision and is able to deposit droplets less than 10 micro m in diameter, of the order of 1 micro m in diameter. Droplets can be placed on microstructures including bridges, beams and membranes. Differing biomolecules can be placed. Non-contacting deposition is possible. Microstructure integrity is preserved.

Images:





Description of Drawing(s) - A schematic illustration of the dispenser is presented. flat lever 1, tip region 2, pointed 3, slit or groove 5, main opposite surfaces 11, 12 Dwg.2a/7

Family:

PDF Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
<input checked="" type="checkbox"/> <u>FR2839662A1</u> *	2003-11-21	200421	22	French	B01L 3/00
Local appls.: <u>FR2002000006016</u> Filed:2002-05-16 (2002FR-0006016)					
JP2005529318T2 =	2005-09-29	200568	24	English	G01N 35/10
Local appls.: Based on <u>WO03097238</u> (WO2003097238) <u>WO2003FR0001481</u> Filed:2003-05-15 (2003WO-FR01481) <u>JP2004000504625</u> Filed:2003-05-15 (2004JP-0504625)					
<input checked="" type="checkbox"/> <u>EP1509324A1</u> =	2005-03-02	200517		French	B01L 3/02
Des. States: (R) AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR					
Local appls.: Based on <u>WO03097238</u> (WO2003097238) <u>WO2003FR0001481</u> Filed:2003-05-15 (2003WO-FR01481) <u>EP2003000752817</u> Filed:2003-05-15 (2003EP-0752817)					
<input checked="" type="checkbox"/> <u>AU3251044A1</u> =	2003-12-02	200442		English	B01L 3/02
Local appls.: Based on <u>WO03097238</u> (WO2003097238) <u>AU2003000251044</u> Filed:2003-05-15 (2003AU-0251044)					
<input checked="" type="checkbox"/> <u>WO03097238A1</u> =	2003-11-27	200421	34	French	B01L 3/02
Des. States: (N) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW (R) AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW					
Local appls.: <u>WO2003FR0001481</u> Filed:2003-05-15 (2003WO-FR01481)					


INPADOC None


Legal Status:


Priority Number:


Application Number	Filed	Original Title
<u>FR2002000006016</u>	2002-05-16	DISPOSITIF DE DEPOT LOCALISE D'AU MOINS UNE

SOLUTION BIOLOGIQUE

 Chemical Indexing Codes: [Show chemical indexing codes](#)

 Specific Compound Numbers: [Show specific compounds](#)

 Registry Numbers: 02[M2]:1666U

 Unlinked Registry Numbers: 1666U 1694U

 Related Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C2004-085618	C		
N2004-171588	N		
2 items found			

 Title Terms: DISPENSE APPLY FORMING LOCALISE DEPOSIT BIOLOGICAL SOLUTION COMPRISE FLAT SILICON LEVER CENTRAL BODY POINT TIP SLIT GROOVE

[Pricing](#) [Current charges](#)

Derwent Searches: [Boolean](#) | [Accession/Number](#) | [Advanced](#)

Data copyright Thomson Derwent 2003

THOMSON



Copyright © 1997-2006 The Thomson Corp

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 839 662

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

02 06016

⑤① Int Cl⁷ : B 01 L 3/00, B 01 L 3/02, 3/18, B 25 J 7/00, B 81 B 1/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 16.05.02.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement
public à caractère scientifique et technologique — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.11.03 Bulletin 03/47.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥② Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : BERGAUD CHRISTIAN, GUIARDEL
MATTHIEU, DELAUBRE PASCAL, BELIER BENOIT et
POURCIEL JEAN BERNARD.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET ORES.

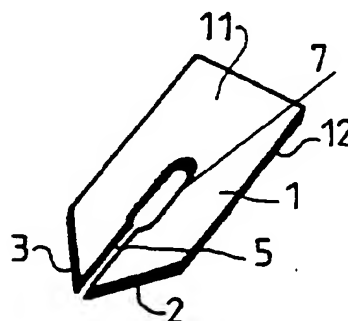
⑤④ DISPOSITIF DE DÉPÔT LOCALISÉ D'AU MOINS UNE SOLUTION BIOLOGIQUE.

⑤⑦ L'invention concerne un dispositif de dépôt de solu-
tions biologiques, caractérisé en ce qu'il comporte au moins
un levier plan (1) en silicium présentant un corps central et
une région d'extrémité (2) formant une pointe (3) dans la-
quelle est ménagée une fente ou une rainure (5).

L'invention concerne également un procédé de fabrica-
tion de ce dispositif, caractérisé en ce qu'il met en œuvre :
a) au moins un dépôt d'oxyde de silicium sur une face
avant d'un substrat silicium sur isolant présentant une cou-
che isolante enterrée,

b) au moins une attaque chimique ou gravure ionique
par la face avant du substrat silicium pour définir le contour
des leviers, et au moins une fente ou rainure, le contour des
leviers étant défini par attaque chimique ou gravure ionique
jusqu'à la couche isolante enterrée,

c) une attaque chimique ou gravure ionique par la face
arrière du substrat pour enlever y compris la couche isolan-
te enterrée et libérer au moins un levier.



FR 2 839 662 - A1



DISPOSITIF DE DEPOT LOCALISE D'AU MOINS UNE SOLUTION BIOLOGIQUE

5 La présente invention a pour objet un dispositif de dépôt localisé d'au moins une solution biologique sous forme de micro-gouttes.

Dans l'industrie pharmaceutique, les investissements liés à la recherche pour le développement de nouveaux médicaments occupent une place considérable dans le budget des entreprises.

10 De nouvelles méthodes d'analyse sont nécessaires pour réduire le coût de ces recherches.

L'arrivée des micro-puces dans le biomédical a révolutionné les domaines du développement de médicament et de la bio-analyse.

Les avantages de ces micro-puces sont les suivants :

15 - elles permettent de développer de nouvelles méthodes plus sensibles de détection,

- elles nécessitent des volumes plus faibles de réactifs d'où un moindre coût,

20 - elles permettent aux processus analytiques d'être plus rapides compte tenu de leurs faibles dimensions,

- elles permettent de procéder à des études de criblage ou de diagnostic du fait du grand nombre de solutions différentes présentes sur une même surface.

25 Cependant, les outils qui sont actuellement opérationnels pour distribuer de faibles volumes de matière biologique en solution, permettent de déposer sur des lames de verre ou sur des membranes des gouttes de l'ordre de la centaine de microns de diamètre (ce qui correspond à un volume de goutte de l'ordre du nanolitre). Ces systèmes reposent :

30 - soit dans un premier cas sur un dispositif actif piézo-électrique réalisant l'aspiration et l'éjection des produits en solution (système de dépôt sans contact) ;

35 - soit dans un deuxième cas sur un mécanisme passif constitué d'aiguilles fendues, en métal (acier inoxydable, tungstène...), l'aspiration du liquide se faisant dans ce deuxième cas par capillarité, et son dépôt étant obtenu par contact de l'extrémité de l'aiguille sur une lame de verre (système de dépôt par contact). Signalons également le système « pin

and ring » (aiguille et anneau) dont le principe de fonctionnement est comparable à celui utilisé avec le mécanisme constitué d'aiguilles fendues, l'anneau faisant office de réservoir de liquide dans ce cas.

On connaît d'autres techniques de dépôt qui ont fait l'objet d'études en laboratoire et qui permettent d'atteindre des volumes inférieurs à ceux obtenus avec des outils opérationnels mentionnés ci-dessus.

Une de ces techniques est la lithographie à la plume ("Dip-pen lithography") qui est une technique dérivée de la microscopie à force atomique et qui permet de former des motifs sur une surface en utilisant un effet de diffusion par transport moléculaire au niveau du ménisque d'eau qui se forme entre le pointe d'un microscope à force atomique et la surface sur laquelle est effectué le dépôt. Le principe de fonctionnement repose sur la différence des propriétés d'hydrophilie ou de mouillabilité de la pointe et de la surface. La surface doit être en effet plus hydrophile que la pointe pour générer une diffusion moléculaire de la pointe vers la surface. La résolution obtenue peut être inférieure au micron et il est également possible d'envisager le dépôt de molécules biologiques différentes mais cela suppose d'effectuer un changement de la pointe (qui aura été au préalable immergée dans la solution à déposer) pour chaque solution. Cette technique de dépôt est donc extrêmement coûteuse en temps si on désire effectuer plusieurs dizaines de dépôts différents. D'autre part, le changement de la pointe du microscope ne permet pas de conserver la précision d'alignement entre deux changements. Enfin, cette approche ne peut être mise en œuvre que dans des conditions d'humidité élevée pour qu'il y ait formation du ménisque d'eau.

Cette technique est décrite en particulier dans les articles suivants :

« Dip-pen Nanolithography » R. D. Piner, J. Zhu, F. Xu, S. Hong, C. A. Mirkin, Science, vol. 283, Pages 661 – 663, 29 Janvier 1999.

"Multiple Ink Nanolithography : toward a Multiple-Pen Nano-Plotter", S. Hong, J. Zhu, C. A. Mirkin, Science, vol. 286, Pages 523 – 525, 15 Octobre 1999.

« Surface organization and nanopatterning of collagen by dip-pen nanolithographie », Wilson, D L. ; Martin, R; Hong, S; Cronin-Golomb, M; Mirkin, C A; Kaplan, D L, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 98, Issue 24, 20 Novembre, 2001, Pages 13660 – 13664.

"Dip-Pen nanolithography on semiconductor surfaces", Ivanisevic, A; Mirkin, C A. Journal of the American Chemical Society, Volume 123, Issue 32, 15 Août, 2001, Pages 7887 – 7889.

5 D'autres microsystèmes ont été également proposés pour effectuer des dépôts pour la fabrication de biopuces. Il s'agit en général de structures microfluidiques, par exemple celui qui est décrit dans l'article suivant :

« Micromachined needle arrays for drug delivery or fluid extraction », IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine: the
10 Quarterly Magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society, Volume 18, Issue 6, Novembre – Decembre 1999, Pages 53 – 58 Brazzle, J; Papautsky, I; Frazier, A B.

Il s'agit de structures en silicium micro-usinées présentant des canaux microfabriqués, et leur utilisation est en tout point comparable à celle
15 d'un système à jet d'encre.

Il existe également des micropipettes permettant un dépôt sans contact, par effet de champ, qui sont décrites en particulier dans les documents suivants :

« Electrospray deposition as a method for mass fabrication of
20 mono and multicomponent microarrays of biological and biologically active substances », Morozov, V N ; Morozova T. Ya., Analytical Chemistry, Volume 71, Issue 15, 1 Août, 1999, Pages 3110 – 3117.

"Atomic force microscopy of structures produced by electrospraying polymer solutions", Victor N. Morozov, Tamara Ya Morozova
25 and Neville R. Kallenbach, International Journal of Mass Spectrometry, Volume 178, Issue 3, 9 Novembre 1998, Pages 143 – 159.

Enfin, des travaux concernant le mouillage de surface sous l'effet d'un champ électrique et le déplacement d'un liquide par contrôle actif de la mouillabilité d'une surface ont été publiés dans les articles suivants :

30 « Electrowetting and electrowetting-on-dielectric for microscale liquid handling », J. Lee, H. Moon, J. Fowler, T. Schoellhammer, C.J. Kim, Sensors and Actuators, A 95, Pages 259 – 268, 2002.

"Dielectrophoretic liquid actuation and nanodroplet formation", T.B. Jones, M. Gunji, M. Washizu, M. J. Feldman, Journal of Applied Physics,
35 Vol 89, N° 2, Pages 1441 – 1448, 2001.

Aucun système de dépôt n'a encore été proposé qui permette de déposer de manière précise (par rapport à une référence) des microgouttes de diamètre inférieur à 10 microns.

5 A fortiori, aucun système de dépôt connu ne permet de déposer de manière précise de telles gouttes sur des microstructures de type pont, poutre ou membrane.

Un objet de l'invention est un dispositif de dépôt permettant un dépôt localisé précis de microgouttes, en particulier de diamètre inférieur à 10 microns, et plus particulièrement de diamètre de l'ordre d'1 micron.

10 Un autre objet de l'invention est un dispositif de dépôt permettant un dépôt localisé précis de microgouttes sur des microstructures telles que des ponts, des poutres ou des membranes.

Un autre objet de l'invention est un dispositif de dépôt permettant de déposer des molécules biologiques différentes.

15 Un autre objet de l'invention est un dispositif de dépôt permettant de déposer des microgouttes sans contact avec la structure ou la microstructure sur laquelle s'effectue le dépôt.

Un autre objet de l'invention est un dispositif de dépôt permettant de déposer des microgouttes par contact avec une structure ou
20 une microstructure, dans des conditions qui conservent l'intégrité de la structure ou de la microstructure.

Au moins un des objets précités est atteint à l'aide d'un dispositif de dépôt de solutions biologiques, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un levier plan en silicium présentant un corps central et une région
25 d'extrémité formant une pointe dans laquelle est ménagée une fente ou une rainure.

La fente ou rainure s'étend avantageusement entre la pointe et un réservoir ménagé dans le corps central, lequel peut être constitué d'une cavité non débouchante ménagée à partir d'une face principale du corps
30 central ou bien d'une ouverture débouchante ménagée entre deux faces principales opposées du corps central.

Il n'est pas nécessaire d'avoir un réservoir ; une fente ou une rainure peut suffire pour faire office de réservoir. La quantité de liquide que l'on peut déposer sera moindre dans ce cas.

35 Le dispositif présente avantageusement au moins une piste métallique ménagée sur une face du corps central et qui longe au moins

partiellement une dite fente ou rainure et/ou un bord d'un réservoir, cette piste métallique étant éventuellement revêtue d'une couche d'oxyde de silicium.

Une dite fente ou rainure et/ou un dit réservoir est éventuellement revêtu d'une couche d'oxyde de silicium.

5 Le levier présente avantageusement au moins une région hydrophobe en silicium, ou bien en oxyde de silicium revêtu de silane hydrophobe, par exemple un silane présentant au moins un groupement méthyl ou au moins un groupement fluoré.

L'invention concerne également un procédé de fabrication du dispositif tel que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il met en œuvre :

a) au moins un dépôt d'oxyde de silicium sur une face avant d'un substrat silicium sur isolant présentant une couche isolante enterrée,

b) au moins une attaque chimique ou gravure ionique par la face avant du substrat silicium pour définir le contour des leviers, et au moins
15 des fentes ou levier, le contour des leviers étant défini par attaque chimique ou gravure ionique jusqu'à la couche isolante enterrée,

c) une attaque chimique ou une gravure ionique par la face arrière du substrat pour enlever y compris la couche isolante enterrée et libérer au moins un levier.

20 L'étape c peut se décomposer en :

c1) une attaque chimique ou gravure ionique profonde sur la face arrière jusqu'à la couche isolante enterrée,

c2) une attaque chimique ou gravure ionique sur la face arrière qui enlève la couche isolante enterrée et libère au moins un levier.

25 Le procédé peut être caractérisé en ce que a se décompose en :

a1) ledit premier dépôt d'oxyde de silicium sur la face avant du substrat,

a2) la réalisation pour chaque levier d'au moins une piste
30 métallique.

Le procédé peut être caractérisé en ce que a comporte également :

a3) un deuxième dépôt d'oxyde sur la face avant.

Ce dépôt permet d'isoler la ou les pistes métalliques du levier
35 par rapport au liquide, tout en permettant de ménager des prises de contact.

Le procédé peut être caractérisé en ce que b comporte une attaque chimique ou gravure ionique jusqu'à la couche isolante enterrée pour définir, outre le contour des leviers, une fente et/ou une ouverture débouchante constituant un réservoir pour au moins un levier.

5 Le procédé peut être caractérisé en ce que b comporte une première attaque chimique ou gravure ionique du substrat qui est arrêtée avant la couche isolante enterrée pour définir au moins une rainure et/ou une cavité non débouchante formant un réservoir, pour au moins un levier et une deuxième attaque chimique ou gravure ionique du substrat, jusqu'à la couche
10 isolante enterrée pour définir au moins le contour des leviers.

Au cours de la première attaque chimique ou gravure ionique qui est arrêtée avant la couche enterrée, l'attaque peut être réalisée de manière à définir le contour des leviers sur une partie de leur épaisseur.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention
15 apparaîtront mieux à la lecture de la description ci-après en liaison avec les dessins annexés dans lesquels :

- les figures 1a et 1b, 2a et 2b, 3a et 3b, et 4a et 4b illustrent des variantes de levier selon l'invention,
- les figures 5 et 6 illustrent deux variantes de levier
20 présentant des pistes métalliques,
- et les figures 7A à 7E illustrent un procédé de fabrication de leviers selon l'invention.

Les leviers sont de préférence de forme rectangulaire (corps central 1) terminée par une extrémité triangulaire 2 formant une pointe 3. Une
25 rainure 4 ou une fente 5 au centre des leviers, débouchant à la pointe 3, forme un canal pour le liquide. Un réservoir 6 ou 7 de forme rectangulaire peut être inséré en terminaison supérieure du canal 4 ou 5. Deux pistes métalliques 8 longent le canal 4 ou 5 et/ou le réservoir 6 ou 7.

Les dimensions géométriques des leviers peuvent être les
30 suivantes :

Longueur du levier	: 1 à 2 mm
Largeur	: 100 μ à 300 μ , par exemple 210 μ
Epaisseur	: 1 à 20 μ m (selon l'épaisseur du substrat SOI de départ)
35 Intervalle entre leviers	: 450 μ m (par exemple)
Longueur du canal	:

200 à 400 μ et par exemple 250 μ m (lorsqu'un réservoir est dessiné)

200 à 1000 μ , et par exemple 550 μ m (sans réservoir)

Largeur du canal : 2 à 20 μ , par exemple 5 μ m

Longueur du réservoir : 200 à 600 μ m, et par exemple

5 250 μ m

Largeur du réservoir : 50 à 150 μ , et par exemple 80 μ m

Largeur des pistes conductrices : 1 à 40 μ , et par exemple

20 μ m.

Le canal peut être une rainure 4 ménagée sur une partie de
10 l'épaisseur du levier partir d'une surface 11 ou une fente traversante 5 qui
s'étend entre les faces 11 et 12. Le canal peut communiquer avec un
réservoir non débouchant constitué par une cavité 6 ménagée à partir d'une
face principale 11 du corps central 1 du levier, ou bien avec un réservoir
débouchant 7 constitué par une ouverture 7 ménagée entre les faces
15 principales 11 et 12 du corps central 1.

Les figures 1A et 1B illustrent le cas d'une fente 5, les figures
2A et 2B, d'une fente 5 et d'un réservoir débouchant 7, les figures 3A et 3B
illustrent le cas d'une rainure 4 et d'un réservoir non débouchant 6, et enfin
les figures 4A et 4B illustrent le cas d'une fente 5 et d'un réservoir non
20 débouchant 6. Le cas (non illustré) d'un levier présentant une rainure 4 et un
réservoir débouchant 6 peut également être mis en œuvre.

Les figures 5 et 6 montrent les pistes métalliques 8 et/ou 9 qui
longent le réservoir (6 ou 7) et/ou la rainure 4 (figure 5) et/ou la fente 5 (figure
6).

25 Le dispositif selon l'invention permet en particulier :

a) Une réduction des volumes déposés. Les dépôts réalisés
avec le présent système ont par exemple un diamètre de l'ordre de 10
microns (picolitre), cette caractéristique étant de plus paramétrable.
L'obtention de microgouttes de l'ordre d'1 μ m de diamètre (femtolitre) est
30 envisageable et rend le dispositif compatible avec les approches de type
nanotechnologie qui voient le jour actuellement (dépôt de gouttes sur des
nanocapteurs notamment) et/ou

b) La possibilité de déposer une grande variété de matériels
biologiques organiques (ADN, protéines, cellules...) ou inorganiques
35 (polymères, résines photosensibles...) et/ou

c) L'utilisation possible de volumes très faibles donc la réalisation de nombreux points avec le seul chargement de levier (plus d'une centaine de gouttes de 20 microns de diamètre réalisées en un chargement) la possibilité de produire ces leviers en masse, à faible coût en utilisant des techniques de microfabrication simples à mettre en œuvre.

d) La mise en œuvre de dépôts avec ou sans contact sans modification majeure du système (par exemple sans contact pour de l'ADN, des protéines ou des cellules, ou avec contact pour de l'ADN ou des cellules).

e) La possibilité d'intégrer une piézorésistance servant de jauge de contrainte au niveau des microleviers ce qui permet un contrôle actif de la force et du temps de contact lors de la phase de dépôt par contact. Cette technique permet également d'aligner et de disposer parfaitement l'ensemble des leviers par rapport à la surface grâce à des repères d'alignement.

f) Un coût fortement réduit. A titre d'exemple, une aiguille en acier inoxydable du commerce coûte de 300 à 400 \$, alors que les coûts de fabrication d'un microlevier en silicium selon l'invention laissent augurer de prix très nettement inférieurs.

Le procédé de fabrication de leviers pour le dépôt repose sur les techniques de fabrication collective de la microélectronique. Une série d'étapes technologiques est réalisée sur un substrat de silicium sur isolant (SOI : *Silicon On Insulator*).

La première partie du procédé comprend une succession d'élaborations de couches minces (figures 7A et 7C), et la deuxième partie consiste en une suite de micro-usinages afin de définir les leviers.

La première étape (figure 7A) est un dépôt d'oxyde 22 de silicium par LPCVD (*dépôt chimique en phase vapeur à basse pression*), sur la face avant 21 d'un substrat 20 en silicium présentant une couche d'oxyde enterrée 30. La couche d'oxyde 22 sert d'isolant entre le substrat et les métallisations suivantes.

Lors de l'étape de la figure 7B, un sous-décapage ("lift-off") permet de réaliser les pistes métalliques 25, à savoir une photolithographie suivie d'un dépôt métallique 25 par évaporation puis d'un retrait de la résine (qui a servi au masquage des régions métallisées) dans l'acétone et avec application d'ultrasons, et enfin un recuit de la métallisation.

La dernière étape de la partie couches minces est un deuxième dépôt localisé 26 d'oxyde de silicium (figure 7C) par LPCVD pour isoler les métallisations du liquide lors de l'utilisation des leviers, suivi d'une photolithographie pour accéder aux plots de contacts des métallisations par
5 attaque chimique de l'oxyde de silicium.

Pour débiter le micro-usinage, une photolithographie face avant dans la couche de silicium 27 permet de définir les contours des leviers. Une première gravure plasma (gravure ionique réactive ou RIE) est alors réalisée pour l'oxyde de silicium puis une seconde gravure plasma est
10 réalisée pour le silicium monocristallin (figure 7D).

Enfin, une dernière photolithographie à partir de la face arrière 28 de la plaquette, suivie d'une gravure ionique réactive profonde (DRIE) de la couche de silicium 29 sont réalisées pour libérer les leviers (figure 7E). La gravure plasma est stoppée par la couche d'arrêt 30 d'oxyde
15 de silicium du SOI. Une gravure ionique réactive de cet oxyde 30 est finalement réalisée – toujours par la face arrière – pour terminer de libérer les structures.

Lors de la gravure des profils des leviers, plusieurs possibilités sont réalisables selon le profil désiré. Pour des leviers à canal débouchant (fente 5 traversant toute l'épaisseur du levier) avec ou sans
20 réservoir, une seule étape suffit (comme représenté à la figure 7D) en arrêtant la gravure du silicium sur la couche d'oxyde du substrat sur oxyde SOI.

Cependant, pour la gravure de structures non débouchantes (rainure 4 ou cavité 6), deux photolithographies suivies de gravures doivent
25 être réalisées consécutivement. La première, définissant le canal 4 et/ou le réservoir 6, doit être arrêtée avant d'arriver sur la couche d'oxyde intermédiaire du substrat SOI. Il faut alors compléter cette étape par une photolithographie et une gravure des seuls contours externes des leviers jusqu'à la couche d'oxyde intermédiaire du substrat SOI.

Enfin, l'implantation éventuelle d'au moins une piézorésistance, disposée par exemple longitudinalement dans le corps 1 du levier, peut être effectuée avant l'étape figure 7A. Un oxyde mince est tout
30 d'abord réalisé avant l'implantation de dopants dans le silicium. L'épaisseur de cet oxyde, la dose et l'énergie du dopage doivent être choisis pour obtenir une sensibilité maximale de la piézorésistance. Ensuite l'oxyde (figure 7A) est
35 déposé puis ouvert par attaque chimique au niveau des contacts de la

piézorésistance et un dépôt métallique est réalisé (figure 7B) par un décapage, qui prend en compte les pistes servant d'électrodes et les pistes pour les piézorésistances. Le procédé de fabrication se poursuit ensuite comme précédemment.

5 Une ou plusieurs piézorésistances implantées sur au moins certains des leviers permettent de disposer d'une ou plusieurs jauges de contrainte dont la variation de résistance permet de détecter en particulier le contact du levier avec une surface. Ceci permet notamment d'assurer un réglage de la coplanarité des leviers lors d'un dépôt collectif.

10 Plusieurs traitements de surface peuvent être réalisées sur les leviers pour optimiser le comportement du liquide déposé sur la surface.

Une première méthode passive, consiste à traiter les surfaces pour les rendre hydrophiles ou hydrophobes.

15 Il est possible tout d'abord jouer sur les matériaux dérivés du silicium connaissant leurs propriétés : l'oxyde de silicium est ainsi utilisé comme composé hydrophile et le silicium monocristallin est utilisé comme matériau hydrophobe.

20 Cependant, le silicium ayant tendance à s'oxyder naturellement en surface (présence d'un oxyde natif), il peut être nécessaire de réaliser un traitement chimique de surface. Un tel traitement consiste par exemple en une accroche de silane hydrophobe, par exemple un silane ayant un groupement méthyl ou fluoré comme terminaison, qui est déposé sur de l'oxyde de silicium. Ce composé se dépose sur de l'oxyde de silicium sous forme de monocouches auto-assemblées et a l'avantage d'être fortement
25 hydrophobe.

Inversement, les techniques de créations de charges rémanentes dans l'oxyde par technique d'implantation ou d'irradiation (par rayons X par exemple) sont envisageables pour augmenter les propriétés de mouillabilité ou d'hydrophilie de la couche de passivation (couche d'oxyde
30 froid par exemple).

Une autre approche, active celle-ci, est basée sur le contrôle électrique de la tension de surface du liquide. En effet, il a été montré (voir l'article de Lee et collaborateurs cité ci-dessus) que, par un mécanisme similaire à l'électrophorèse, on peut déplacer un liquide par la seule action
35 d'une différence de potentiel électrique entre le liquide et des électrodes isolées. Une autre technique, la diélectrophorèse proposée par Jones et

collaborateurs (voir document cité ci-dessus) consiste à utiliser un champ électrique alternatif pour confiner un liquide polaire (eau par exemple) dans des zones de fort champ électrique. Ce champ étant créé entre deux électrodes isolées et coplanaires, le liquide se « plaque » littéralement sur les électrodes. Enfin, une technique très simple permet de jouer sur la tension de surface d'un électrolyte en mettant directement en contact le liquide avec l'électrode (c'est-à-dire sans isolant) qui est portée à un potentiel inférieur à la tension activant l'électrolyse du liquide. Sans isolant, il est aussi possible d'utiliser un potentiel élevé en polarisation alternative avec une valeur de tension moyenne nulle.

Un micro-robot trois axes (X, Y, Z) permet d'utiliser les microleviers selon l'invention pour les phases de remplissage et de dépôt.

Il s'agit, pour la phase de dépôt, de plonger les microstructures dans un réservoir contenant la solution à déposer et de remplir les micro-canaux par effet de capillarité éventuellement optimisé par l'effet de champ.

Pour la phase de dépôt, le micro-robot permet de positionner les microstructures très précisément par rapport à une surface destinée à recevoir le dépôt. Le dépôt s'effectue alors par contact direct avec la surface ou par effet de champ sans contact. La technique de dépôt par électro-nébulisation (« electrospray ») est également envisageable dans la mesure où le champ appliqué est suffisamment important pour générer une nébulisation et une atomisation des biomolécules.

Le robot est par exemple un robot trois axes X, Y, et Z disponible dans le commerce, avec un pas de 50 nanomètres, largement compatible avec un diamètre de dépôts à réaliser de l'ordre de 10 à 20 microns. Cette précision permet un contrôle fin du contact levier-surface de dépôt, donnant ainsi une meilleure homogénéité volumique des spots réalisés.

Le déplacement selon chaque axe est assuré par un moteur pas à pas. Chaque moteur, alimenté en courant alternatif, est associé à un capteur de position linéaire permettant un asservissement de position en boucle fermée.

L'angle d'incidence, c'est-à-dire l'angle de contact entre le levier et la surface sur laquelle est effectué le dépôt, a une influence notable sur la taille des gouttes déposées. On obtient les résultats les plus

satisfaisants avec un angle proche de 60° . Il est à noter que, pendant la phase du contact, cet angle varie de 60° jusqu'à 45° pour une descente du levier après contact de 50 microns (pour la valeur de la distance de descente du levier après contact on adoptera pour la suite le terme de « profondeur de contact »). La force d'appui plus ou moins importante fait ainsi varier le

5 volume de liquide déposé.

L'angle est rendu variable grâce à une pièce mobile fixée sur l'axe Z et en rotation par rapport à l'axe Y. Il est possible de contrôler cet angle directement à partir de microcontrôleurs connectés au système de

10 pilotage.

Le dépôt peut être réalisé de la manière suivante.

La première étape consiste à remplir le canal et le réservoir (lorsqu'il existe) usiné dans l'axe des leviers. Pour ce faire, le logiciel de contrôle permet de positionner les leviers au-dessus du réservoir contenant le

15 liquide à déposer et de les immerger dans ce liquide. Un champ électrique est alors créé par application d'une tension entre les électrodes usinées sur les leviers et le liquide ; les leviers sont ensuite déplacés à l'extérieur du liquide et le robot les positionne au-dessus de l'emplacement du premier dépôt à réaliser.

Nous avons alors deux possibilités : soit le dépôt est réalisé par contact et le robot déplace alors les leviers contre la surface pour assurer le contact, formant ainsi la goutte ; soit le robot positionne les leviers au-dessus de la surface (quelques microns) et le champ électrique est appliqué en inversant la polarité pour réaliser cette fois un dépôt sans contact (tension

20 entre quelques volts et 10 volts).

Ce processus est réitéré pour chaque ensemble de points de dépôt, suivant une programmation établie par l'utilisateur et ceci tant que le nombre de points pouvant être effectués sans recharge n'est pas atteint. Si le cas se produit, le robot interrompt la tâche de dépôt et reprend celle du chargement en liquide.

25 30

Le dépôt sans contact par application d'un champ électrique ne peut être réalisé que sur une surface conductrice et l'utilisation d'une surface de verre est alors exclue (à moins que celle-ci ait été métallisée préalablement). Pour la phase de chargement, il suffit de déposer quelques

35 gouttes du produit à manipuler sur une surface conductrice pour pouvoir appliquer un champ électrique ; la phase de dépôt ne nécessitant pas

forcément de champ électrique, on peut choisir le type de surface sur lequel on souhaite réaliser les dépôts (conductrice ou non conductrice), par exemple, verre, or, silicium, propylène, nylon, etc...

5

10

REVENDEICATIONS

1. Dispositif de dépôt de solutions biologiques, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un levier plan en silicium présentant un corps central et une région d'extrémité formant une pointe dans laquelle est ménagée une fente ou une rainure.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que, la fente ou la rainure s'étend depuis ladite pointe jusqu'à un réservoir ménagé dans le corps central.

3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le réservoir est une cavité non débouchante ménagée à partir d'une face principale du corps central.

4. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le réservoir est constitué par une ouverture débouchante ménagée entre deux faces principales opposées du corps central.

5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente au moins une piste métallique ménagée sur une face du corps central et longeant au moins partiellement une dite fente ou rainure.

6. Dispositif selon une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce qu'il présente au moins une piste métallique ménagée sur une face du corps central et longeant au moins partiellement une dite fente ou rainure et/ou un bord dudit réservoir.

7. Dispositif selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'une dite fente ou rainure et/ou un dit réservoir et/ou une dite piste métallique est revêtu de SiO_2 .

8. Dispositif selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le levier présente au moins une région hydrophobe en silicium ou bien en oxyde de silicium revêtu de silane hydrophobe.

9. Dispositif selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente au moins une piézorésistance implantée.

10. Procédé de fabrication du dispositif selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il met en œuvre :

a) au moins un dépôt d'oxyde de silicium sur une face avant d'un substrat silicium sur isolant présentant une couche isolante enterrée,

b) au moins une attaque chimique ou gravure ionique par la face avant du substrat silicium pour définir le contour des leviers, et au moins

une fente ou rainure, le contour des leviers étant défini par attaque chimique ou gravure ionique jusqu'à la couche isolante enterrée,

5 c) une attaque chimique ou gravure ionique par la face arrière du substrat pour enlever y compris la couche isolante enterrée et libérer au moins un levier.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'étape a comporte :

10 a1) un premier dépôt d'oxyde de silicium sur la face avant du substrat,
a2) la réalisation pour chaque levier d'au moins une piste métallique.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que a comporte également :

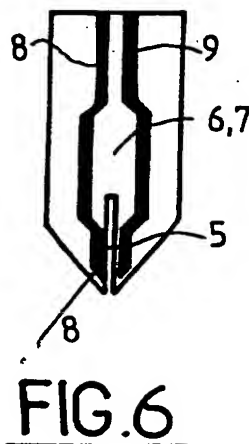
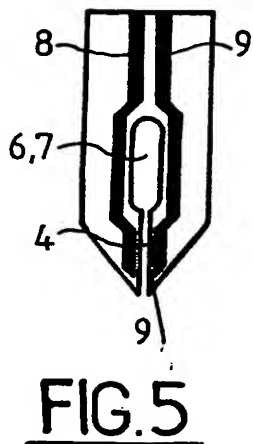
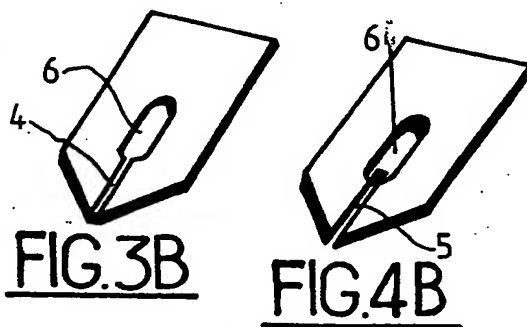
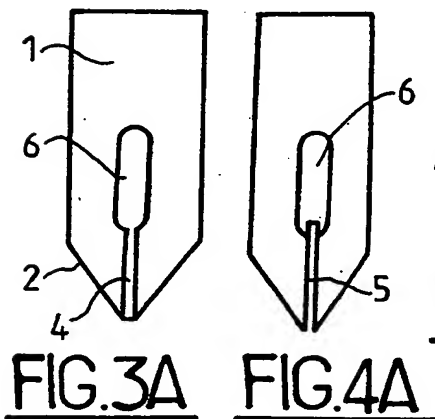
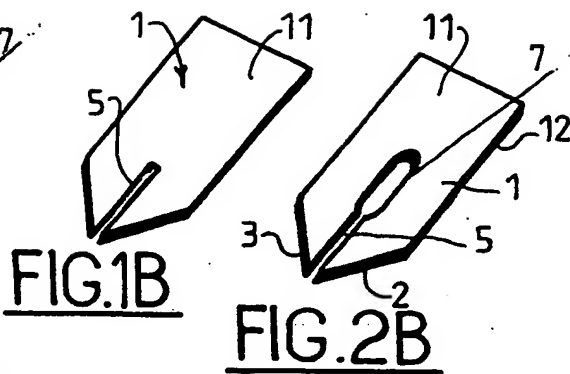
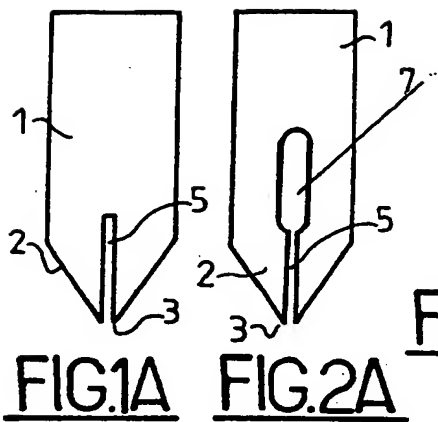
15 a3) un deuxième dépôt d'oxyde sur la face avant pour isoler au moins une piste métallique.

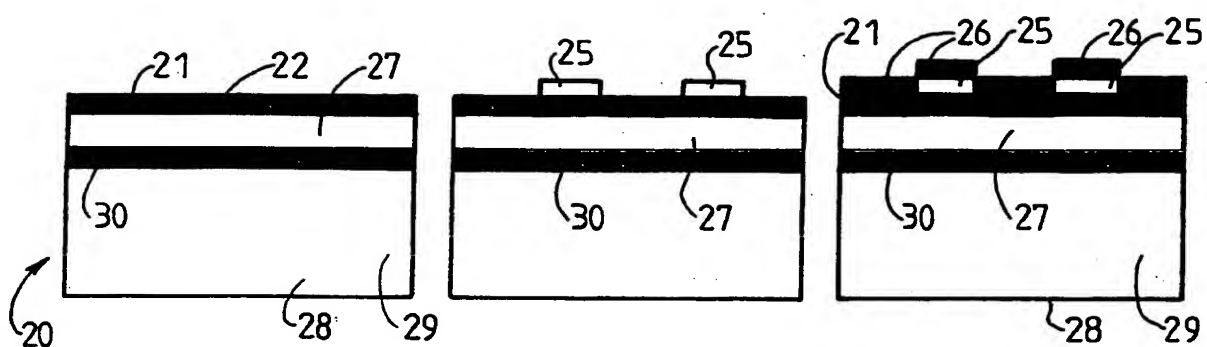
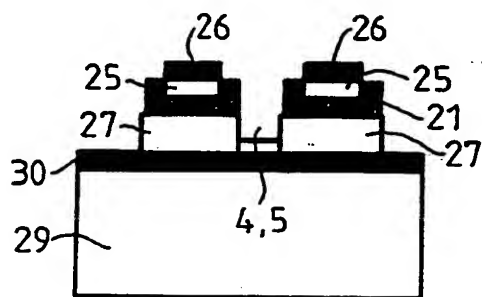
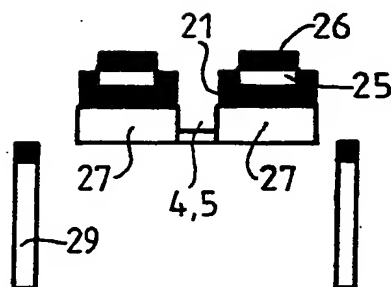
13. Procédé selon une des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que b comporte une attaque chimique ou gravure ionique jusqu'à la couche isolante enterrée pour définir, outre le contour des leviers, une fente et/ou une ouverture débouchante constituant un réservoir pour au
20 moins un levier.

14. Procédé selon une des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que b comporte une première attaque chimique ou gravure ionique du substrat qui est arrêtée avant la couche isolante enterrée pour définir au moins une rainure et/ou une cavité non débouchante formant un
25 réservoir, pour au moins un levier et une deuxième attaque chimique ou gravure ionique du substrat, jusqu'à la couche isolante enterrée pour définir au moins le contour des leviers.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'au cours de la première attaque chimique ou gravure ionique, le contour
30 des leviers est défini sur une partie de leur épaisseur.

16. Procédé selon une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que avant a, il est prévu une étape d'implantation d'au moins une piézorésistance.



FIG. 7AFIG. 7BFIG. 7CFIG. 7DFIG. 7E



RAPPORT DE RECHERCHE 2839662 PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 617861
FR 0206016

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 02 00348 A (RENNE IND B V ; ELDERS JOB (NL); BURGER GERARDUS JOHANNES (NL); SPI) 3 janvier 2002 (2002-01-03)	1,2,4	B01L3/00 B01L3/02 B01L3/18 B25J7/00 B81B1/00
Y	* figure 3 * * page 1, ligne 4 - ligne 9 * * page 3, ligne 7 - ligne 31 * * page 5, ligne 8 - ligne 15 * * page 7, ligne 4 - ligne 18 *	3	
A	EP 0 725 267 A (ROSSENDORF FORSCHZENT) 7 août 1996 (1996-08-07) * colonne 3, ligne 7 - ligne 16 * * figure 3 *	1,2	
Y	US 6 101 946 A (MARTINSKY RICHARD S) 15 août 2000 (2000-08-15) * figures 2A,4 * * colonne 4, ligne 46 - ligne 57 * * colonne 6, ligne 51 - ligne 57 *	3	
A	WO 01 03837 A (ELMES STUART ANTONY ; MOORE DAVID FRANK (GB); UNIV CAMBRIDGE TECH () 18 janvier 2001 (2001-01-18) * figure 3 *	4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) B01L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 janvier 2003		Wyplosz, N	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

4

EPO FORM 1503 12.98 (P04C35)

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 617861
FR 0206016

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-4

Dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et un réservoir

2. revendications: 5, 6

Dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et une piste métallique

3. revendications: 7, 8

Dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et un traitement de surface

4. revendication : 9

Dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et une piézorésistance implantée

5. revendications: 10-16

Procédé de fabrication d'un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure

La première invention a été recherchée.

A)

La demande a 2 revendications indépendantes, à savoir la revendication 1 relative à un dispositif et la revendication 10 relative à un procédé de fabrication.

B)

Le document D1:W00200348 (Page 1, lignes 4-9; page 3, lignes 7-31; page 5, lignes 8-15, page 7, lignes 4-18; figure 3) décrit un dispositif de dépôt de solution biologiques (1) comportant au moins un levier plan en silicium (2), présentant un corps central et une région d'extrémité formant un pointe (6) dans laquelle est ménagée une fente ou une rainure (4). La fente ou la rainure s'étend depuis la pointe jusqu'à un réservoir (5) ménagé dans le corps central.

Toutes les caractéristiques techniques des revendications 1 et 2 sont ainsi connues de l'état de la technique. Elles ne peuvent donc pas contribuer au concept inventif général.

C)

Les groupes d'inventions suivants ont été identifiés dans la demande de brevet:

I. Revendications 1-9, relatives à un dispositif de dépôt de solution

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 617861
FR 0206016

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

comportant une fente ou rainure

II. Revendications 10-16, relatives à un procédé de fabrication d'un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure

Ces groupes d'inventions ne sont pas liés entre eux de sorte à ne former qu'un seul concept inventif général (voir ci-dessus). Donc ces groupes d'invention n'observent pas l'exigence d'unité d'invention.

D)

Puisque toutes les caractéristiques techniques des revendications 1 et 2 sont connues de l'état de la technique, le groupe I peut être divisé en quatre groupes d'inventions:

Ia. Revendications 1-4, relatives à un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et un réservoir

Ib. Revendications 5 et 6, relatives à un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et une piste métallique

Ic. Revendications 7 et 8, relatives à un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et un traitement de surface

Id. Revendication 9, relative à un dispositif de dépôt de solution comportant une fente ou rainure et une piézorésistance implantée

Ces groupes d'inventions ne sont pas liés entre eux de sorte à ne former qu'un seul concept inventif général (voir ci-dessus). Donc ces groupes d'invention n'observent pas l'exigence d'unité d'invention.

E)

La première invention a été recherchée, à savoir le groupe Ia.

2839662

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0206016 FA 617861**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **24-01-2003**.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0200348	A	03-01-2002	NL	1015523 C1	28-12-2001
			AU	6960901 A	08-01-2002
			WO	0200348 A1	03-01-2002
EP 0725267	A	07-08-1996	AT	173539 T	15-12-1998
			WO	9624040 A2	08-08-1996
			DE	59600820 D1	24-12-1998
			DK	725267 T3	02-08-1999
			EP	0725267 A2	07-08-1996
US 6101946	A	15-08-2000	AUCUN		
WO 0103837	A	18-01-2001	EP	1194239 A1	10-04-2002
			WO	0103837 A1	18-01-2001

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82